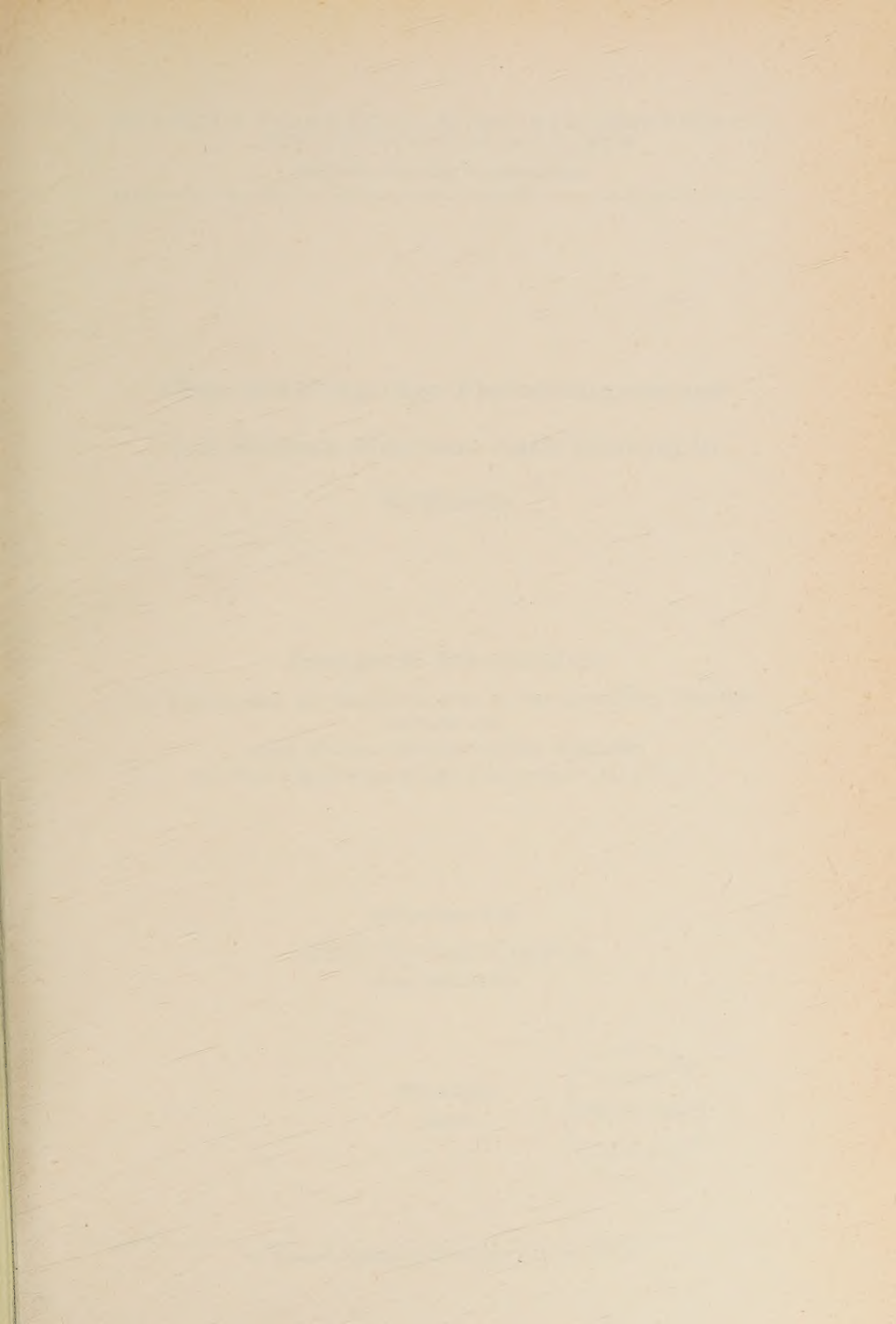


München, 1960

**Über die Frage der Plazentarpassage
von Evipan-Natrium nach Lösung in
Kollidon**

Carl-Werner Curtius



AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Über die Frage der Plazentarpassage
von Evipan-Natrium nach Lösung in
Kollidon**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Carl-Werner Curtius
aus München

München
1960



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. G. DÖRING
Korreferent:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 9.2.60

MEINEN ELTERN
IN GROSSER DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSÜBERSICHT

Die Problematik der Anwendung von Narkotika, insbesondere von Barbituraten unter der Geburt.	Seite 7
Besteht die Möglichkeit, Barbiturate an künstliche Kolloide zu binden und sie so für die Plazentaschranke unpassierbar zu machen ?	8
Beschreibung der in der Arbeit angewandten Pharmaka:	9
1.) Die Kollidonderivate und ihre Anwendung in Gynäkologie und Geburtshilfe.	9
2.) Das Evipan-Na für den Durchtrittsschlaf in der Geburtshilfe.	11
3.) Die wehenerzeugenden Hypophysenhinterlappenpräparate.	12
Die spektrophotometrische Nachweismethode für Evipan im Blut.	12
1.) Bestimmung des Absorptionsmaximums am Beckman Apparat.	13
2.) Beschreibung des Analysenganges.	15
3.) Aufstellung der Eichkurve.	17
Versuche, den Evipan-Na Gehalt im mütterlichen und kindlichen Blut nach der Injektion zu bestimmen.	19
Besprechung der Ergebnisse:	20
1.) der Versuche nach Injektion von Evipan-Na in 3,5 %iger Kollidonlösung (Periston).	21
2.) der Versuche nach Injektion von Evipan-Na in 2,5 %iger Kollidonlösung.	21
3.) der Versuche nach Injektion von Evipan-Na in wässriger Lösung.	22

Versuche, die Abbaugeschwindigkeit von Evipan-Na im gesunden erwachsenen Menschen zu bestimmen.	29
Erklärung der Streubreite in den Versuchsergebnissen.	33
Gefahren der Barbitursäurenarkose unter der Geburt und ihre Vermeidung.	35
Zusammenfassung.	37
Literaturverzeichnis.	39

DIE PROBLEMATIK DER ANWENDUNG VON NARKOTIKA, INSBESONDERE VON BARBITURATEN UNTER DER GEBURT.

Zu den vornehmsten Aufgaben und Pflichten des Geburtshelfers gehört es, auf natürlichem Wege eine Geburt ohne Gefahr für Mutter und Kind durchzuführen und sie möglichst schmerzlos zu gestalten.

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, ein ideales Narkotikum zu finden, das bei einfacher Anwendungsmöglichkeit die Mutter während der Dauer der ganzen Geburt und besonders für den Spezialfall der geburtshilflichen Operationen in Schlaf und Analgesie versetzt, ohne auch das Kind oder die Wehentätigkeit zu beeinflussen. Einzig die Leitungs-Anaesthesie, wie z.B. die Spinal-Anaesthesie oder die Peridural-Anaesthesie, die heute in vielen Kliniken gemacht wird, ist in der Lage, der Mutter absolute Schmerzfreiheit zu gewähren, ohne auf das Kind einzuwirken. Bei Spontangeburt wird sich aber diese Art der Anaesthesie wegen der erhöhten Zangenfrequenz niemals im grossen Stil anwenden lassen. Dagegen ist bekannt, dass jedes Inhalationsnarkotikum - Äther, Chloroform, Chloräthyl und die anderen Narkosegase, sowie die intravenös, rektal und parenteral angewandten Narkosemittel, die Plazentaschranke schon nach wenigen Minuten passieren und im Nabelschnurblut nachzuweisen sind. Die Gefahr liegt darin, dass die von erwachsenen Menschen noch gefahrlos ertragene Dosis von Pharmaka für das Kind schon toxische Wirkungen zeigt.

Seit Entwicklung des Veronals, als erstes Schlafmittel der Barbitursäurereihe, durch E. Fischer und v. Meering (1903) sind immer neue Modifikationen dieses in toxischer Hinsicht recht unbedenklichen Grundkörpers entstanden (EICHHOLTZ⁵).

Im Jahre 1932 führte WEESE²³ das Evipan-Natrium ein, ebenfalls ein Barbiturat, das sich neben dem Eunarkon (Firma Riedel AG) als intravenöses Kurznarkotikum nach kurzer Zeit in Chirurgie und Gynäkologie grosser Beliebtheit erfreute. Ebenso werden als Kurznarkotika auch vielfach Thiobarbitursäurederivate wie Penthotal und Nesdonal verwendet.

Obwohl schon 1933 erstmalig HOLTERMANN⁹ über 150 Spontangeburt berichtete, bei denen mit kleinen i.v. Dosen Evipan-Na Schmerzfreiheit und Amnesie für den letzten Akt der Austreibungsperiode erzielt wurde, ist man in vielen Kliniken bis heute noch sehr zurückhaltend in der Anwendung der

Barbitursäurenarkose in der Geburtshilfe. In der Literatur wurden immer wieder Fälle von Asphyxie beim Neugeborenen beschrieben, die auf Evipan-Na - Narkose unter der Geburt zurückgeführt werden.

Es war daher ein Anliegen der medizinischen und pharmakologischen Wissenschaft, ein Narkosemittel zu finden, das einfach in der Anwendung auch bei Spontangeburt injiziert werden kann, um der Mutter die Geburtsschmerzen zu nehmen, trotzdem aber ohne Gefahr für das Kind bleibt.

Deshalb hörte man auf, als im Jahre 1949 eine Arbeit THUIAIRES ²² in Paris veröffentlicht wurde, in der er nachwies, dass das Evipan-Na-Molekül sich an das Riesenmolekül des Kollidon (Mol. Gew. 20-60000) anlagert und so im mütterlichen Kreislauf zurückgehalten werden kann. Die Narkose der Mutter ohne Narkose des Fötus schien hiermit gegeben.

Inzwischen liegt eine Vielzahl von Arbeiten vor, die sich mit der Bindungsfähigkeit künstlicher Kolloide beschäftigen. Das Periston N, ein Kollidon-abkömmling, das als "Entgiftungsmittel zur Serumwäsche" bekannt wurde, scheint in der Tat die Fähigkeit zu besitzen, Giftstoffe, besonders Bakterientoxine, zu binden und durch die Niere aus dem Körper zu eliminieren (R. SCHUBERT ²⁰, DIECKHOFF ³). Ebenso schien es möglich, bei einer Erythroblastose die im mütterlichen Blut kreisenden Antikörper durch Periston N zu beeinflussen (BERGHÖFER ¹) und post partum die Austauschtransfusion beim Neugeborenen nach Periston N - Gabe durch Bindung der entstehenden Abbauprodukte zu unterstützen (G. MARTIUS ¹¹ und F. PREDIGER).

Weiterhin wurde beobachtet, dass nicht nur Farbstoffe (SCHUBERT), sondern auch Vitamine, Hormone (Insulin) und Lokalanaesthetika von künstlichen Kolloiden adsorbiert werden und so längere Zeit im Körper gehalten werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang von Kollidonplomben.

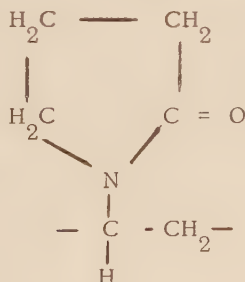
Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Möglichkeiten einer Zurückhaltung des kollidongelösten Evipan-Na im mütterlichen Kreislauf an Hand von Blutuntersuchungen bei Mutter und Kind zu prüfen und eventuell eine brauchbare Form der Anwendung einer Evipan-Na-Narkose in Depotlösung für die Geburtshilfe zu finden.

BESCHREIBUNG DER IN DER ARBEIT ANGEWANDTEN PHARMAKA.

Die Kollidonderivate und ihre Anwendung in Gynäkologie und Geburtshilfe.

Wir verwendeten hierzu zunächst das Periston (Bayer), das eine 3,5 %ige Lösung von Kollidon (Polivinylpyrrolidon) in Wasser mit Zusatz von verschiedenen Elektrolyten darstellt. - Zu weiteren Versuchen wurde eine 25% Kollidonlösung benützt.

Kollidon ist ein weisses, in Wasser leicht lösliches Pulver; die Lösungen sind je nach Konzentration mehr oder weniger viskös. Kollidon besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 30 000. - Das handelsübliche Periston ist eine sterile, blutisotonische, gelbliche, visköse Flüssigkeit, die schwach sauer eingestellt ist (PH = ca. 6). Der Gehalt an Kollidon beträgt 3,5 - 4%. Ein Glied des Kettenpolymerisates Kollidon hat folgende Strukturformel:



Die Zusammensetzung des Periston ist:

Polyvinylpyrrolidon (Kollidon)	4,0	g
Nat. chlorat.	0,70	g
Kal. chlorat.	0,042	g
Calc. chlorat. crist.	0,05	g
Magnes chlorat. crist.	0,0005	g
Natr. bicarbonic.	0,025	g
Aqua redest. steril.	ad 100,0	ccm

In der Chirurgie und Gynäkologie wird Periston schon seit etwa 1940 als künstliches Blutersatzmittel angewandt und hat besonders in der Kriegschirurgie des vergangenen Krieges sehr oft lebensrettend gewirkt. Bei starken

Blutungen hat es gegenüber der Substitutionstherapie durch Infusion von isotonischer, physiologischer Kochsalzlösung zur Kreislaufstütze den Vorteil, dass die im Periston enthaltenen Kolloide die Fähigkeit haben, Wasser zu binden und es in den Gefässen zu halten, da ja bekanntlich spätestens zwei Stunden nach Kochsalzlösungsinfusion der Kreislauf wieder an Flüssigkeit verarmt. Zur Vermeidung von Schockzuständen darf das angewandte Kolloid keinen Allergen-Charakter besitzen. Das Kolloidmolekül ist mit seiner Wasserhülle so gross, dass es selbst die geschädigte Gefässmembran nicht durchwandert (W. M. BAYLISS).

Ebenso durchwandert das Kollidonmolekül wohl auch nicht die Plazenta. Es ist zwar nicht richtig, sich die Plazenta als einfaches Molekülsieb vorzustellen, doch scheint es zu liegen, dass grössere Moleküle die Plazentaschranke nicht so leicht passieren, wie kleine (BICKENBACH²). Von H. ROST und C. SIEVERT¹⁷ wurden Versuche gemacht, die während der Geburt infundierte, niedermolekulare Kollidonlösung Periston N (Mol. Gew. ca. 12 600) im mütterlichen und kindlichen Blut festzustellen. Es wurde die Methode von P. POULLAIN und H. PIETTE¹⁴ benutzt, die einen spezifischen Kollidonnachweis im Blut darstellt. In verschiedenen Zeitabständen (30 Min. - 9 1/2 St.) vor der Geburt wurden 100 ccm Periston N intravenös verabreicht und unmittelbar nach der Geburt Nabelschnurblut und Venenblut der Mutter zur Kontrolle entnommen. Die Untersuchungen ergaben, dass bei einem Kollidonspiegel zwischen 10 und 60 mg % bei der Mutter, im kindlichen Blut in keinem Falle (11 Fälle) Kollidon festgestellt wurde. - Auch bei einem Vergleichsversuch mit 500 ccm Periston, das 20 gr. Kollidon enthält (Mol. Gew. ca. 30 000), wurde neben 183 mg % Kollidon im mütterlichen Blut kein Kollidon beim Kind gemessen.

Diese Versuche haben neben der Frage der Möglichkeit einer Anlagerung von Barbituraten an das Kollidonmolekül auch insofern Bedeutung, als in den vergangenen Jahren von H. SCHOEN¹⁹ und W. MÜLLER¹² auf die Gefahr der Speicherung von Kollidon im R.E.S. und im Granulationsgewebe, besonders nach Infusion von Periston bei Säuglingen, hingewiesen wurde.

Es muss betont werden, dass diese Beobachtungen einer Speicherung von Periston, z.B. in den Kupferschen Sternzellen der Leber, nur nach sehr hoher Dosierung gemacht wurden.

Von anderen Autoren werden diese Speicherungsphänomene verneint (HECHT und WEESE⁸). Sie wiesen in zahlreichen Tierexperimenten nach, dass intravenös gegebenes Kollidon schon in den ersten 3 Tagen zu 30 - 40%

durch die Nieren im Harn ausgeschieden wird. Nach drei Wochen konnten nur noch Spuren im Blut und in den parenchymatösen Organen festgestellt werden. Diese nicht nierengängigen Kollidonmoleküle mit einem Molekulargewicht von 50 - 60 000 werden im Verlauf von Monaten auf dem Lymphwege durch Leber, Nieren und Lunge ausgeschieden (O. FRESEN⁶ und H. WEESE). Die Organfunktionen werden durch diese vorübergehende Ablagerung nicht beeinträchtigt.

Nach diesen grundlegenden Untersuchungen und besonders nach der oben genannten Feststellung von ROST und SIEVERT¹⁷, dass Periston die Plazentaschranke nicht passiere, war die Möglichkeit der ungefährlichen Anwendung in der Geburtshilfe gegeben. Wir benutzten bei unseren Versuchen, Evipan-Na in Peristonlösung zu infundieren, ohnehin maximal nur 20 ccm Kollidon 25%, das 5 g Polyvinylpyrrolidon enthält. (Eine der handelsüblichen Flaschen Periston zur Infusion 3,5%, enthält bei 500 ccm ca. 17 g P.V.P.)

Das Evipan-Na für den Durchtrittsschlaf in der Geburtshilfe.

Zur Narkose verwendeten wir in allen Fällen 1/2 g Evipan-Na (Bayer). Es ist dies bei richtiger Anwendung für Chirurgie und Gynäkologie ein relativ sicheres und unschädliches Narkotikum der Barbitursäurereihe wegen seiner beträchtlichen therapeutischen Breite. Die seit 1932 durchgeführte Anzahl von weit über 15 Mill. Evipan-Na-Narkosen spricht wohl eindeutig für seine Eignung.

Von WEESE²³ wird die Evipan-Na-Narkose im Vergleich zu den Gas-Inhalations-Narkosen, die wegen ihrer Steuerbarkeit so beliebt sind, als "relativ steuerbar" bezeichnet. Das Evipan-Na hat durch seinen relativ schnellen Abbau im Körper (Kurznarkotikum - nach 30 Min. sind nur noch Spuren im Blut und in den Geweben nachzuweisen) mit den flüchtigen Narkosemitteln die gemeinsame Eigenschaft der "Dosierbarkeit nach Wirkung". Die Leber spielt die wesentlichste Rolle bei der Entgiftung des Evipan-Na, daher ist bei Leberkranken grosse Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung in der Geburtshilfe werden aber in gewissen Fällen durch Evipan-Na die Uterusmuskelkontraktionen in ungünstiger Weise beeinflusst. Es kommt zur Herabsetzung der Erregbarkeit des Uterus und eventuell zu Geburtsstillstand. Eine Gefährdung des Kindes bei Ausbleiben der Wehen im letzten Stadium der Austreibungsperiode ist nicht von der Hand zu weisen. Es kann zur Verschlechterung der kindlichen Herztöne - O₂ - Mangel - führen,

die zu Beendigung der Geburt durch Zangenentbindung zwingt.

Die wehenerzeugenden Hypophysenhinterlappenpräparate.

Man gibt heute allgemein in der Geburtshilfe der Evipan-Orasthin Mischspritze den Vorzug, um durch das wehenerregende Hypophysenhinterlappenpräparat einem Geburtsstillstand durch Wehenschwäche vorzubeugen. - Orasthin ist das gereinigte Oxytocin, es enthält also nicht die blutdrucksteigernde Komponente des reinen Hypophysenhinterlappenextraktes. Es kann deshalb auch bei Hypertonie und Eklampsie der Mutter unter Vorsicht während der Geburt angewandt werden.

Orasthin erhöht den Uterusmuskeltonus und die Zahl und Stärke der Wehen. Sie behalten aber ihren physiologischen Charakter bei und es kommt nicht zu Dauerkontraktionen. Vögtlin Einheiten (V.E.) Orasthin i.V. bewirken auch eine Verkürzung der Nachgeburtsperiode. Blutverluste von oft mehreren 100 ccm können hierdurch auf meist 50 - 100 ccm herabgesetzt werden (STEINGIESSER ²¹).

Da das Evipan-Na gemeinsam mit Hypophysenhinterlappenextrakten wie Pituglandol, Oxytocin und Orasthin in der Geburtshilfe schon seit 1932 angewandt wird (HOLTERMANN ⁹, ROEMER ¹⁶, STEINGIESSER ²¹, PFAU und BACH ¹³, DÖHMANN ⁴) und in der hiesigen Klinik rund 85% der Spontangeburt im Evipan-Na-Orasthin-Durchtrittsschlaf geleitet werden, war die Möglichkeit gegeben, an Hand von vergleichenden Untersuchungen bei Mutter und Kind den Evipangehalt im Blut zu prüfen.

DIE SPEKTROPHOTOMETRISCHE NACHWEISMETHODE FÜR EVIPAN-NA IM BLUT.

Zum Nachweis des Evipan-Na im mütterlichen Venenblut und im kindlichen Nabelvenenblut bedienten wir uns der Methode von GOLDSCHMID ⁷ in abgewandelter Form. Es ist dies eine exakte spektrophotometrische Bestimmungsmethode zur Erfassung kleinster Mengen von Barbituraten im Blut. Für die Spektrophotometrie benutzten wir das Elektrische Spektrophotometer mit Ultraviolett-ausrüstung der Firma Beckman (California), dessen Konstruktion und Wirkungsweise als bekannt vorausgesetzt wird.

Bestimmung des Absorptionsmaximums am Beckman Apparat.

Das Maximum des Absorptionsspektrums für Evipan-Na liegt, wie sich im Experiment leicht nachweisen lässt, im ultravioletten Lichtbereich. Hierzu lösten wir einige Evipan-Na Kristalle in aqua dest. und nahmen Messungen am Spektralphotometer bei verschiedenen Wellenlängen im Bereich zwischen $\lambda = 224$ und $\lambda = 260 \text{ m}\mu$ vor. Der Gipfel der Wendepunktkurve liegt bei $\lambda = 243 \text{ m}\mu (= 2430 \text{ \AA})$. (Siehe Tabelle 1 und Abb. 1).

Tabelle 1:

Ext.	0,437	0,405	0,403	0,420	0,445	0,451	0,452	0,451	0,440	0,422	0,347	0,255	0,171
λ (m μ)	224	228	232	236	240	242	243	244	246	248	252	256	260

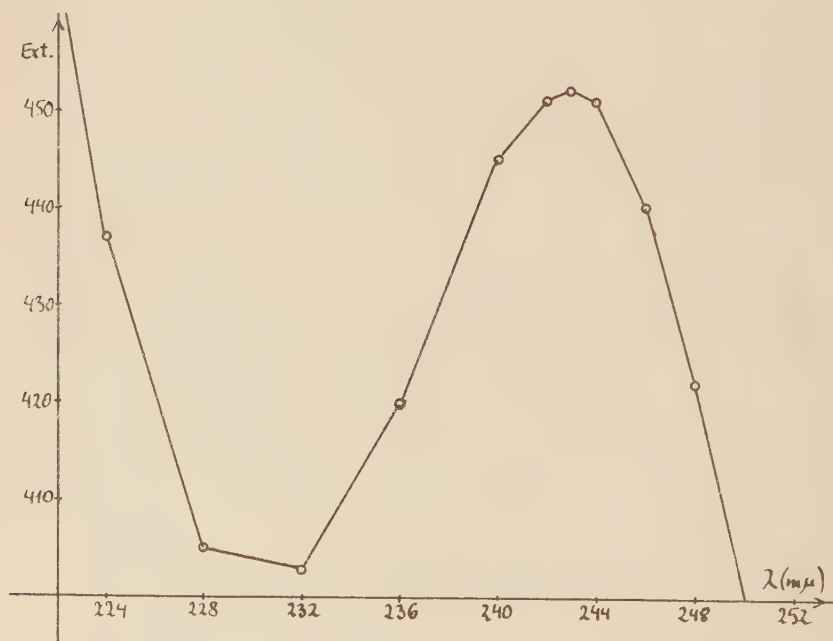


Abb. 1: Absorptionsverhalten des Evipan-Na in Funktion der Wellenlänge des Lichts. Zur Bestimmung des Absorptionsmaximums wurden Spuren von Evipan-Na in destilliertem Wasser gelöst und in Quarzcuvetten im Spektralphotometer gegen reines Wasser bei verschiedenen Wellenlängen ($\lambda = \text{m}\mu$) gemessen. Es ergeben sich Extinktionswerte die auf einer Kurve mit Wendepunkt liegen.

Beschreibung des Analysenganges.

Bei der Durchführung eines Versuches verwendeten wir jeweils 4 ccm Blut aus der Vene, das während einer Evipan-Na-Narkose abgenommen war, ungerinnbar gemacht mit 1 ccm Natr. Citr. 3,8%. Diese 5 ccm wurden in einem Glaskölbchen mit 15 ccm Phosphatpuffer pH 7,0 verdünnt, gut durchmischt und die 20 ccm in einer Zentrifuge 5 Min. lang ausgeschleudert. - Von dem überstehenden Serum + Phosphatpuffer, in dem sich die Barbiturate befinden, verwendeten wir 10 ccm zur weiteren Analyse. In einem Scheidetrichter (50 ccm) wurden sie mit 20 ccm reinstem Chloroform (p.a.) 3 Min. lang gut ausgeschüttelt. Die Barbiturate kommen im Organismus, also auch im Serum nicht als Salze, sondern in freier Form vor. Unter diesen Bedingungen lassen sie sich durch Ausschütteln mit Chloroform quantitativ in dieses überführen. Dieser Übergang des Evipan aus der wässrigen Phase in das Chloroform ist notwendig, um absolute Reinheit im U.V. Spektrum zu erzielen. Es wurde nämlich festgestellt (GOLD-SCHMID⁷), dass - im Wellenbereich von 243 m μ störende Eiweisstoffe, z.B. Nukleinsäuren, Nukleotide u.a. - nicht in die Chloroformschicht aufgenommen werden. Nach Ablaufenlassen des Chloroforms aus dem Scheidetrichter und Filtration durch ein doppeltes Papierfilter - um eventuell mit abgelaufene Niederschläge aus dem weiteren Analysengang herauszuhalten - gaben wir 10 ccm des Filtrats in einen anderen Scheidetrichter.

Aus dem Chloroform kann man das Evipan-Na quantitativ in die wässrige Phase unter Salzbildung zurückbringen durch Ausschütteln mit Natronlauge (1 n NaOH), die zu gleichen Teilen mit Phosphatpuffer pH 7,0 verdünnt ist. Nach dem Ausschütteln mit diesem Natronlauge-Phosphatpuffergemisch im Scheidetrichter und Ablaufenlassen des Chloroforms wurde, um eventuelle Reste des Chloroforms zu eliminieren, der Rückstand 2 Min lang zentrifugiert.

Man kann dann 2 ccm des Überstandes des Zentrifugats abpipettieren und in einer Quarzcuvette im Beckmann'schen Apparat messen. Als Vergleichslösung bei der Messung dient das Natronlauge-Phosphatpuffergemisch, das sich von der zu messenden Flüssigkeit nun nur noch durch Fehlen von Evipan-Na unterscheidet.

Bei der optischen Messung ist besonders darauf zu achten, dass die Extinktion, die der Beckman-Apparat messbar macht, in der Zeiteinheit konti-

nuierlich zurückgeht, nachdem das Barbiturat in die wässrig-alkalische Phase gebracht wurde (siehe Kurve Abb. 2). Um die Streuung bei den Messungen möglichst einzugrenzen, führten wir deshalb alle Messungen genau 15 Min nach Zugabe des Natronlauge-Phosphatpuffergemisches zum Chloroform durch. Dies ist etwa die Zeit, die man zum Ausschütteln und Ablau-
fenlassen des Chloroforms, zum Zentrifugieren sowie zum Einstellen des Beckmann-Apparates benötigt.

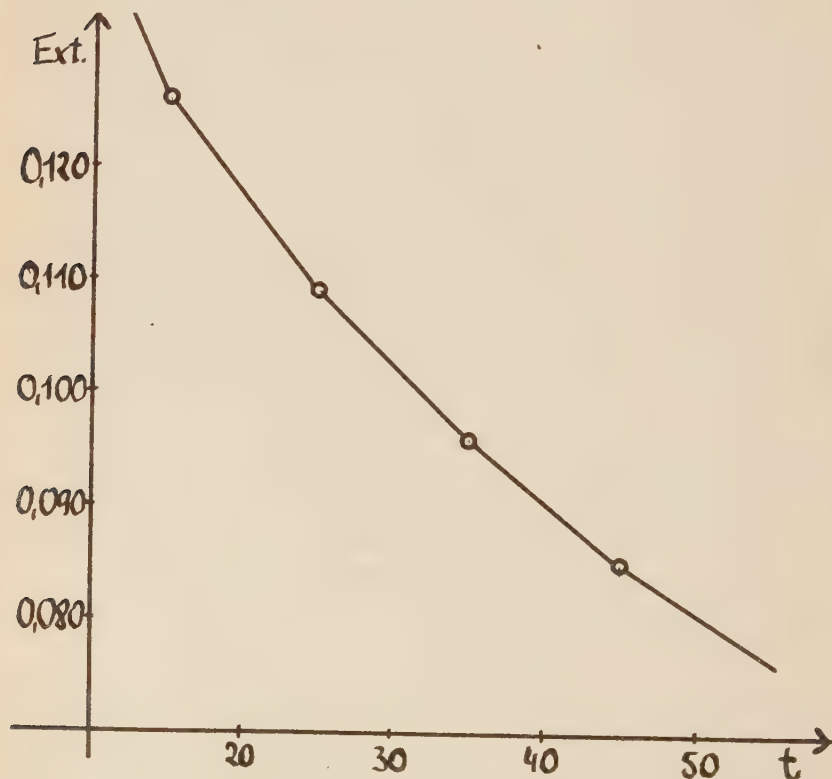


Abb. 2: Die Extinktion bei spektrophotometrischer Bestimmung von Evipan-Na geht in der Zeiteinheit kontinuierlich zurück nach Überführung in die wässrig-alkalische Phase. Ein Extinktionswert von 0,126 ist bereits nach 30 Minuten auf 0,085 abgesunken. Alle unsere Messungen wurden deshalb genau 15 Min nach Zugabe von NaOH durchgeführt.

Tabelle 2:

Ext.	Zeit nach Zugabe von NaOH
0,126	15 Min
0,109	25 Min
0,096	35 Min
0,085	45 Min

In der eben beschriebenen Weise erfolgte sowohl die Untersuchung des mütterlichen, als auch die des kindlichen Blutes.

Aufstellung der Eichkurve.

Zur Bestimmung unbekannter Evipan-Na-Mengen im Blut war es notwendig, eine Eichkurve mit bekannten Evipan-Na-Zusätzen anzufertigen. Voraussetzung für die Brauchbarkeit dieser Eichkurve ist es, auf ebendieselben Versuchsbedingungen, wie bei allen späteren Versuchen mit unbekannten Evipanmengen im Blut zu achten. Da es sich bei den gefundenen Werten nur um Gammamengen handelt, ist auf grösste Exaktheit und peinlichste Sauberkeit Wert zu legen.

Wir benutzten bei der Anfertigung der Eichkurve von Barbituraten garantiert reines Nabelschnurblut (4 ccm + 1 ccm Natr. citr. 3,8%). Diesem Blut wurden bekannte Mengen Evipan-Na zugesetzt. - Es empfiehlt sich eine Eichlösung von Evipan-Na in Phosphatpuffer (pH 7,0) 10 mg/100 ccm anzufertigen. Jeder ccm dieser Lösung enthält dann 100 μ Evipan-Na. Um beispielsweise die Extinktion bei 25 μ Evipan-Na in 1 ccm Blut zu finden, setzten wir dem barbituratfreien Blut (4 ccm + 1 ccm Natr. citr. 3,8%) 1 ccm (= 100 μ Evipan-Na) der Eichlösung zu. Es befanden sich also in jedem ccm Blut 25 μ Evipan-Na. Diese 6 ccm (Blut, Natr. citr. und Eichlösung) verdünnten wir dann mit 14 ccm Phosphatpuffer (7,0 = pH) auf insgesamt 20 ccm. Sie wurden, wie oben beschrieben, mit Chloroform ausgeschüttelt und weiteranalysiert. Die optische Messung im Beckman'schen Apparat ergibt eine Extinktion von ca. 0,095.

Wir fanden bei je 5 Versuchen nach Zusatz von:

0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 μ /4 ccm der Eichlösung (100 μ /ccm) zum barbituratfreien Nabelschnurblut folgende Durchschnittswerte der Extinktionen:

Zugesetzte Menge

Ev. -Na in /4 ccm
(od. cm³)

	0	20	40	60	80	100	120
Ext.	0,039	0,046	0,058	0,067	0,085	0,094	0,106

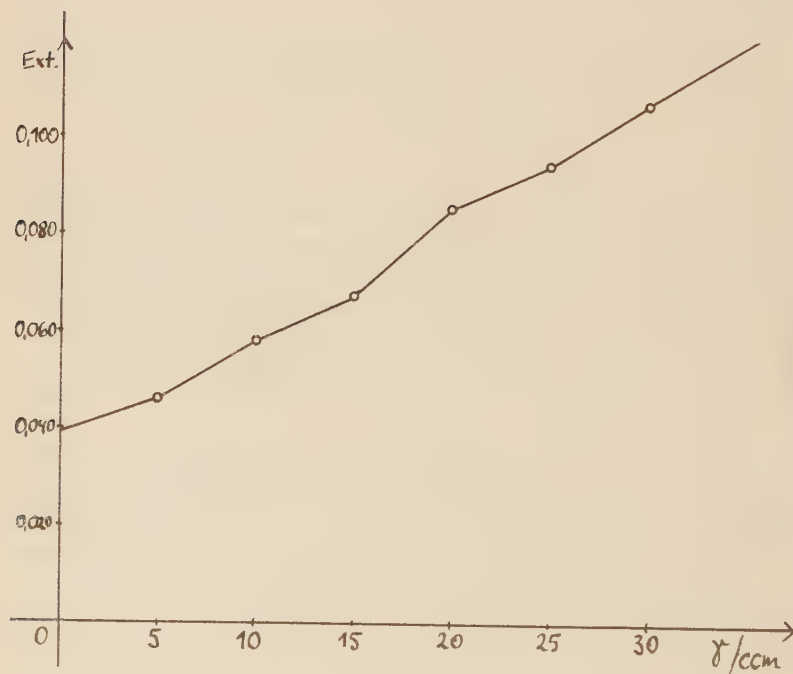


Abb. 3: Eichkurve zur Bestimmung unbekannter Evipan-Na-Mengen (in μ) im Blut (ccm). Hierzu wurden jeweils einem Volumen von 4 ccm Blut bestimmte μ -Mengen Evipan-Na zugesetzt und die Extinktionswerte am elektrischen Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 243 m μ nach dem oben beschriebenen Analysengang gemessen. Für die einfachere Beurteilung der Ergebnisse wurden dann die Eichkurvenwerte auf 1 ccm Blut (= 1/4 der früheren Werte) umgerechnet.

Mit Hilfe dieser Eichkurve war es möglich, aus Extinktionseinheiten der Versuche mit unbekannter Menge Evipan-Na im Blut die Evipanmenge abzulesen.

Es lässt sich bei dieser Methode noch ein Gamma Evipan im Blut erfassen.

VERSUCHE, DEN EVIPANGEHALT IM MÜTTERLICHEN UND KINDLICHEN BLUT NACH INJEKTION VON 500 mg EVIPAN-Na IN PERISTONLÖSUNG ZU ERMITTELN.

Wir verwendeten für alle Versuche 500 mg Evipan-Na gelöst in 10 ccm Periston und 1 ccm = 3 V.E. Orasthin, Oxytocin oder Syntocinon. Das Evipan-Na, das wegen seiner Haltbarkeit in Trockenampullen (0,5 gr) geliefert wird, lässt sich in Periston gut lösen. Das Orasthin wird gleichzeitig in der Mischspritze gegeben, um einem Ausbleiben der Wehen in der Narkose vorzubeugen.

Wir verwendeten die Evipan-Orasthin-Narkose nur zum Durchtrittsschlaf, d.h. Evipan-Na wurde erst unmittelbar vor der zu erwartenden Geburt im letzten Teil der Austreibungsperiode in die vena cubitalis gegeben, um den Frauen bis zuletzt ein Mitpressen zu ermöglichen. Erst, wenn der Kopf des Kindes in der Vulva bereits zu sehen war und wenn mit der Geburt in einer der nächsten Wehen gerechnet werden konnte, injizierten wir ziemlich rasch das peristongelöste Evipan. Die Injektion wurde von allen Frauen (ca. 35 Fälle) gut vertragen. - In fast allen Fällen kam das Kind in den ersten fünf Minuten nach der Injektion zur Welt.

Um eine Blutentnahme aus der Nabelschnur möglich zu machen, wurde diese an zwei Stellen - nahe der Mutter und nahe dem Kind - jeweils doppelt abgebunden und dann zweimal durchtrennt. Das so frei werdende Stück Nabelschnur enthält fast immer die für die Versuche notwendige Blutmenge (4 ccm). Das Blut wurde mit 1 ccm Natr. citr. 3,8% durch eine dicke Kanüle aufgezogen. - Während der Unterbindung der Nabelschnur wurden von uns aus der vena cubitalis der Mutter ebenfalls 4 ccm Blut mit 1 ccm Natr. citr. 3,8% abgenommen.

Es ist dabei darauf zu achten, dass dies nicht am selben Arm, wie die Ein-

spritzung vorgenommen wird und immer mit einer neuen Kanüle geschieht, um eventuelle Evipananreicherungen in der Vene und Kanüle zu umgehen und sich vor falschen Werten zu schützen.

Das Blut wurde von uns möglichst bald der spektrophotometrischen Untersuchung nach der oben beschriebenen Methode zugeführt, oder falls dies nicht sofort möglich war, im Kühlschrank aufbewahrt. Es darf dabei natürlich nicht zu niedrigen Temperaturen ausgesetzt werden, um eine Hämolyse zu vermeiden.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.

Die Versuche wurden von uns in drei Gruppen aufgeteilt, wir machten:

- 1.) 10 Versuche 500 mg Evipan-Na gelöst in 10 ccm Periston 3,5% mit 1 ccm Orasthin.
- 2.) 10 Versuche 500 mg Evipan-Na gelöst in 2 ccm Aqua bidest. steril. und 18 ccm Kollidon 25% mit 1 ccm Orasthin.
- 3.) 9 Versuche 500 mg Evipan-Na gelöst in 5 ccm aqua bidest. steril. mit 1 ccm Orasthin.

Die Versuchsgruppe 3 sollte als Gegenüberstellung zu den beiden erstgenannten Gruppen dienen.

Ad 1: Wir fanden bei den Blutuntersuchungen aus der Vena cubitalis der Mutter und der Nabelschnurvene des Neugeborenen nach Injektion von 500 mg Evipan-Na gelöst in 10 ccm Periston + 1 ccm Orasthin folgende Werte, gemessen bei 243 m μ Wellenlänge. Die Zeitspanne zwischen Einspritzung und Abnabelung lag in den Fällen 1-9 zwischen 2 und 5 Min (meist 3-3 1/2 Min).

Tabelle 4:

Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Mutter</u>	Ext. 0,064	0,065	0,067	0,069	0,069	0,074	0,076	0,081	0,098	-
	μ /ccm 13,5	14,0	15,0	15,5	15,5	17,0	17,5	19,0	26,5	
	Ext. 0,058	0,081	0,088	0,066	0,055	0,068	0,048	0,075	0,062	0,060
<u>Kind</u>	μ /ccm 10,5	19,0	22,0	14,5	9,0	15,0	6,0	17,5	12,5	11,5

Es lässt sich bei den Fällen 1-9 eine durchschnittliche Evipankonzentration von 17,0 μ /ccm im mütterlichen Venenblut gegenüber einer Konzentration von 12,6 μ /ccm im Nabelschnurblut errechnen.

Bei Fall 10 betrug die Zeit zwischen Injektion und Abnabelung 6 1/2 Min., eine Blutentnahme bei der Mutter war leider nicht möglich.

Ad 2: Wir fanden bei den Blutuntersuchungen aus der vena cubitalis der Mutter und der Nabelschnurvene des Neugeborenen nach Injektion von 500 mg Evipan-Na gelöst in 2 ccm Aqua bidest. und 18 ccm Kollidon 25% mit 1 ccm Orasthin folgende Werte, gemessen bei 243 m μ Wellenlänge. Die Zeitspanne zwischen Einspritzung und Abnabelung lag in allen 10 Fällen zwischen 2 und 3 Min.

Tabelle 5:

Fall Nr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
<u>Mutter</u>	Ext. 0,052	0,065	0,070	0,071	0,073	0,075	0,076	0,080	0,088	0,095
	μ /ccm 8,0	14,0	16,0	16,0	16,5	17,5	17,5	19,0	22,0	25,0
<u>Kind</u>	Ext. 0,065	0,061	0,073	0,040	0,047	0,098	0,079	0,057	0,084	0,062
	μ /ccm 14,0	12,0	16,5	1,0	6,0	27,0	18,5	10,0	20,0	12,5

Es lässt sich bei den Fällen 11-20 eine durchschnittliche Evipankonzentration von 17,1 μ /ccm im mütterlichen Venenblut gegenüber einer Konzentration

von 13,7 μ /ccm im Nabelschnurblut errechnen.

Ad 3: Wir fanden bei den Blutuntersuchungen aus der Vena cubitalis der Mutter und der Nabelschnurvene des Neugeborenen nach Injektion von 500 mg Evipan-Na, bei Fall 29 = 650 mg, gelöst in 5 ccm aqua bidest. + 1 ccm Orasthin folgende Werte, gemessen bei 243 m μ Wellenlänge. Die Zeitspanne zwischen Einspritzung und Abnabelung lag in den Fällen 21 - 27 zwischen 3 und 5 Min.

Tabelle 6:

Fall Nr.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Mutter	Ext. 0,057	0,062	0,066	0,069	0,078	0,104	0,111	0,112	-	
	μ /ccm 10,0	12,5	14,5	15,5	18,0	29,5	32,0	32,5		S
Kind	Ext. 0,050	0,062	0,056	0,055	0,073	0,097	0,080	0,120	0,112	
	μ /ccm 7,0	12,5	9,5	9,0	16,5	26,5	19,0	36,0	32,5	

Es lässt sich bei den Fällen 21 - 27 eine durchschnittliche Evipankonzentration von 18,8 μ /ccm im mütterlichen Venenblut gegenüber einer Konzentration von 14,3 μ /ccm im Nabelschnurblut errechnen.

Bei den Fällen 28 und 29 betrugen die Zeiten zwischen Einspritzung und Abnabelung 7 bzw. 10 Min. Bei Fall 29 (10 Min) handelte es sich um eine Sektio, eine Blutabnahme war bei der Mutter leider nicht möglich. Die Mutter erhielt 650 mg Evipan-Na i. v.

Die Ergebnisse lassen sofort erkennen, dass in allen Fällen, in denen Evipan-Na gelöst in Periston bzw. Kollidon der Mutter i. v. gegeben wurde, Evipan-Na im Nabelschnurblut festgestellt wurde.

An der Vermutung, dass Evipan-Na sich an das grosse Kollidonmolekül (Molekulargewicht 30-60 000) anlagere und so die Plazentaschranke nicht passiere, kann also nicht festgehalten werden.

Betrachten wir die gefundenen Durchschnittswerte, so lässt sich erkennen, dass nach der Durchschnittszeit von $3 \frac{1}{2}$ Min zwischen Injektion und Abnabelung die Evipan-Na-Blutspiegel im kindlichen Blut etwa $\frac{3}{4}$ der Werte des mütterlichen Blutes erreichen. Auf das mütterliche Blut (100%) bezogen, fanden wir im kindlichen Blut nach Injektion von peristongelöstem Evipan-Na durchschnittlich 74,0%, nach Injektion von kollidongelöstem Evipan-Na durchschnittlich 80,1%. Bei den Versuchen mit wassergelöstem Evipan-Na liegen sowohl die mütterlichen als auch die kindlichen Werte im Durchschnitt etwas höher, es errechnet sich jedoch auch hier eine Durchlässigkeit der Plazenta von 76,0%.

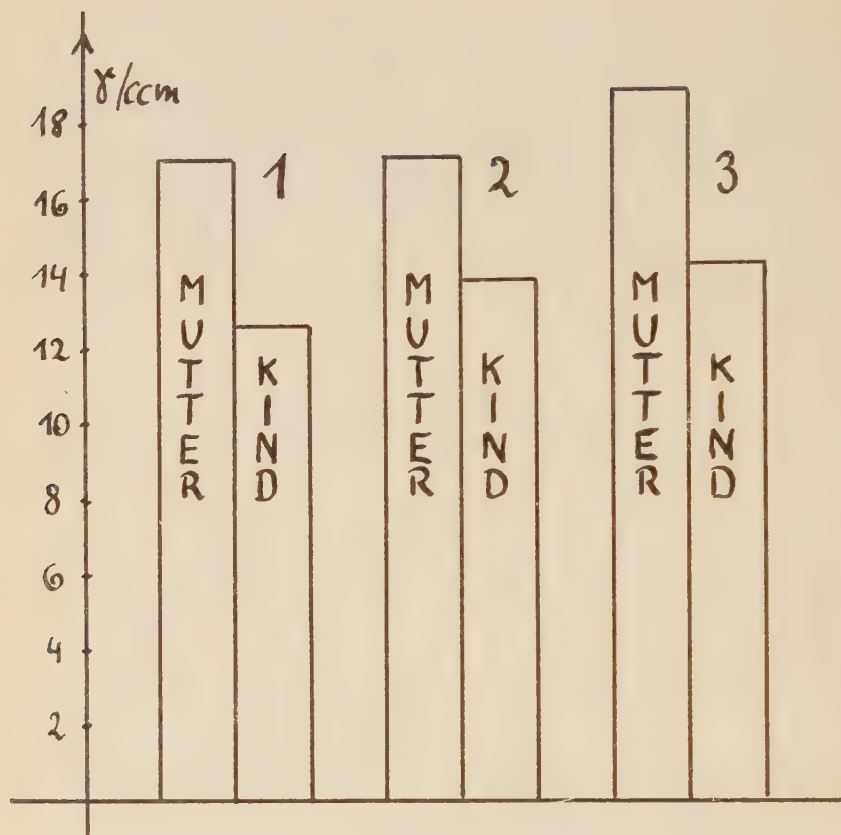


Abb. 4: Graphische Darstellung der gefundenen Durchschnittswerte der Evipan-Na-Konzentration im Blut, nach Injektion von peristongelöstem Evi.-Na (1), nach kollidongelöstem Evi.-Na (2) und nach wassergelöstem Evi.-Na (3). Bei allen drei Versuchsgruppen liegen die gefundenen Werte in annähernd gleicher Grössenordnung. Es errechnet sich eine durchschnittliche Durchlässigkeit der Plazenta für Evipan-Na von 76,7% bezogen auf den mütterlichen Wert (= 100%). Die Einzelwerte sind den Tabellen 4 - 6 zu entnehmen.

Ferner fällt uns bei der Betrachtung der gefundenen Tabellenwerte auf (Tab. 4 - 6, S. 21 u. 22), dass das Kind sich nur schwer in irgendwelche Beziehung zu den gefundenen Werten des mütterlichen Blutes bringen lässt. Um ein absolut genaues Bild über das Schicksal des Evipan-Na im Körper zu bekommen, wäre es notwendig gewesen statistisch zu arbeiten, um einige hundert Fälle überblicken zu können. Da sich aber wegen der Schwierigkeiten in der Methode und der für die Kreissenden entstehenden Unannehmlichkeiten nicht beliebig viele Versuche durchführen liessen, war man auf eine beschränkte Anzahl von Fällen angewiesen.

Gruppiert man diese wenigen Fälle nach dem Zeitintervall zwischen Injektion und Abnabelung und setzt sie in Beziehung zu den gefundenen Extinktionwerten, so ergeben sich folgende Tabellen und graphische Darstellungen der drei Versuchsgruppen.

Tabelle 4^{II}:

Fall Nr.	1	3	4	7	9	5	6	8	2	10
Zeit (Min)	2	3	3	3	3	3,5	3,5	3,5	4,5	6,5
Mutter Ext.	0,064	0,067	0,069	0,076	0,098	0,069	0,074	0,081	0,065	--
Kind "	0,058	0,088	0,055	0,048	0,062	0,066	0,068	0,075	0,081	0,060

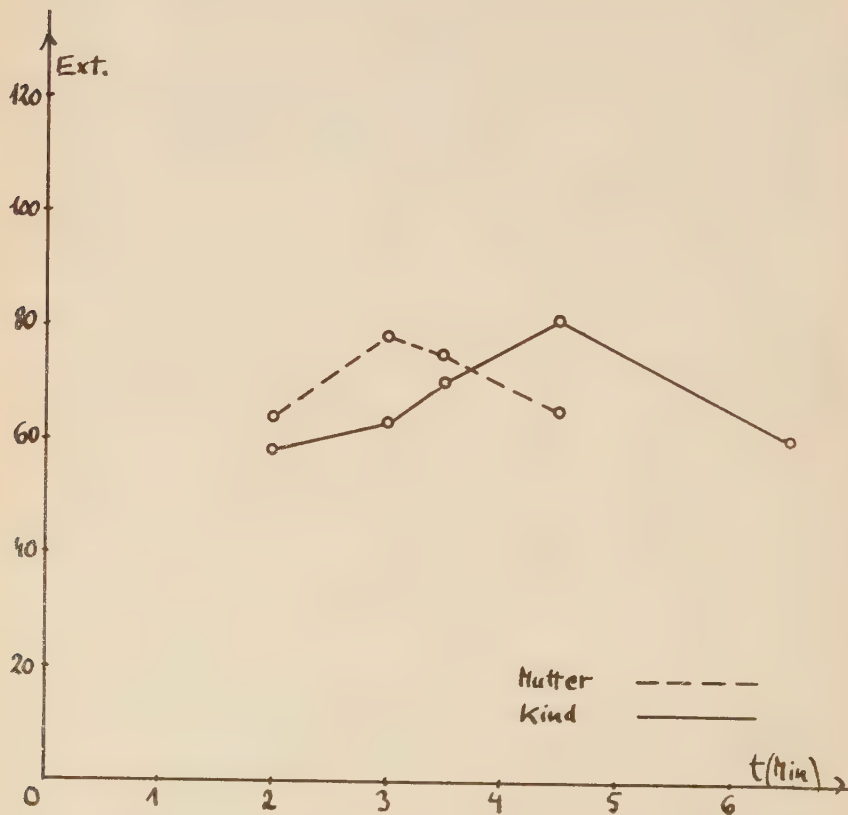


Abb. 5: Abhängigkeit der Evipan-Na-Konzentration im Blut von der Zeit nach Injektion von 500 n.g Evipan-Na gelöst in Periston 3,5%. Die Umstellung der hier angegebenen Extinktionswerte ist aus Tabelle 4, S. 21 zu ersehen.

Tabelle 5^{II}:

Fall Nr.	16	11	18	12	13	15	17	19	20
Zeit (Min)	2	2,5	2,5	2,5	3	3	3,5	3,5	3,5
Mutter Ext.	0,075	0,052	0,080	0,065	0,070	0,073	0,076	0,088	0,095
Kind "	0,098	0,065	0,057	0,061	0,073	0,047	0,079	0,084	0,062

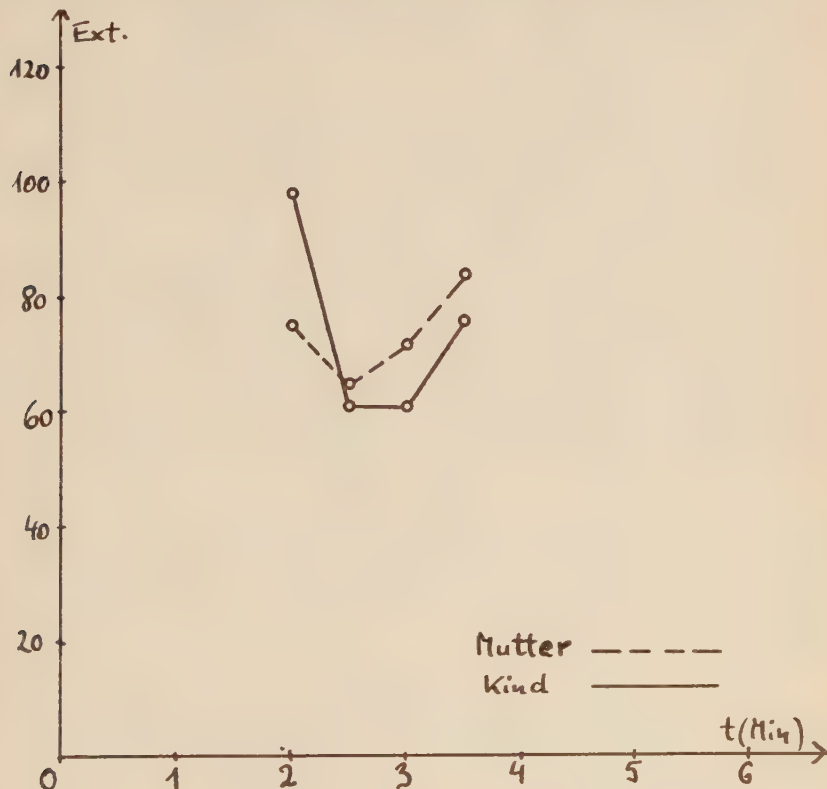


Abb. 6: Abhängigkeit der Evipan-Na-Konzentration im Blut von der Zeit nach Injektion von 500 mg Evipan-Na gelöst in Kollidon 25%. Die Umstellung der hier angegebenen Extinktionswerte ist aus Tabelle 5, S. 21 zu ersehen.

Tabelle 6^{II}:

Fall Nr.	21	24	25	28	23	26	27	22
Zeit (Min)	3	3	3	3,5	4	4,5	5	7
Mutter Ext.	0,057	0,069	0,078	0,112	0,066	0,104	0,111	0,062
Kind	0,050	0,055	0,073	0,120	0,056	0,097	0,080	0,062

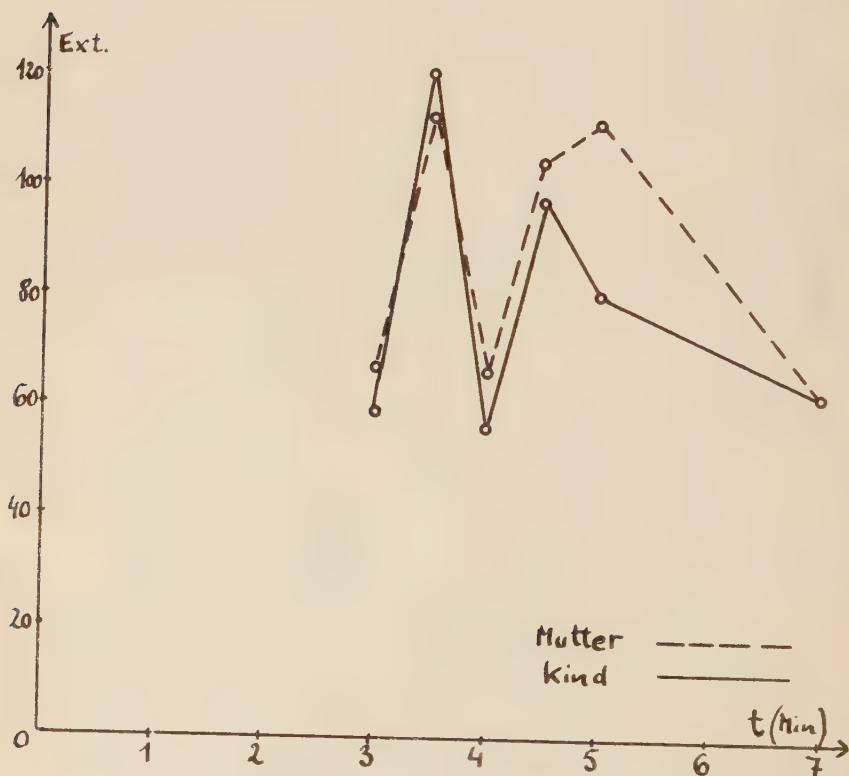


Abb. 7: Abhängigkeit der Evipan-Na-Konzentration im Blut von der Zeit nach Injektion von 500 mg Evipan-Na gelöst in aqua bidest. Die Umstellung der hier angegebenen Extinktionswerte ist aus Tabelle 6, S. 22 zu ersehen.

VERSUCHE, DIE ABBAUGESCHWINDIGKEIT VON EVIPAN-Na IM GESUN- DEN ERWACHSENEN MENSCHEN ZU BESTIMMEN.

Da wir, wie oben schon gesagt, nicht in der Lage waren, eine grosse Anzahl von Versuchen durchzuführen, also statistisch zu arbeiten, unternahmen wir noch Versuche, die grossen Streuwerte in den drei Versuchsgruppen zu erklären.

Hätte man bei nur einer Mutter und nur einem Kind in kurzen Zeitabschnitten während der Narkose Blut entnommen, um es auf seinen Gehalt an Evipan-Na zu untersuchen, so wäre man unserer Meinung nach zu ähnlichen Bildern wie Abb. 8 gekommen. Wir versuchten deshalb, die Abbaugeschwindigkeit von Evipan-Na im gesunden Erwachsenen zu bestimmen.

Es wurden hierzu vor und in Zeitabschnitten von drei Min während einer Evipan-Na-Narkose jeweils 4 ccm Venenblut entnommen und auf seinen Gehalt an Evipan-Na nach der oben beschriebenen Methode untersucht. Die Blutentnahme erfolgte aus der Armvene des rechten Armes, wenn in die linke vena cubitalis injiziert worden war, um Fehlergebnisse, die aus eventuellen Evipan-Anreicherungen in der gleichen Vene resultieren könnten, zu vermeiden.

Um den Zeitpunkt der Blutentnahme möglichst genau definieren zu können, verwendeten wir eine Flügelkanüle zur Punktion der vena cubitalis. Hieraus entstanden dem Patienten keine zusätzlichen Belastungen, da für die anschliessend durchgeführte Transfusion die gleiche Kanüle verwendet werden konnte.

Die Abb. 8 lässt erkennen, dass schon innerhalb der ersten Minute nach vollendeter Injektion von 850 mg Evipan-Na die Blutkonzentration ihr Maximum von 38,5 μ /ccm erreicht haben wird, um dann rasch abzufallen. Nach 13 Minuten, also 16 Minuten nach Beginn der Einspritzung, konnten nur noch 13,5 μ /ccm festgestellt werden, das sind 35,0% der Konzentration 1 Min nach beendeter Injektion.

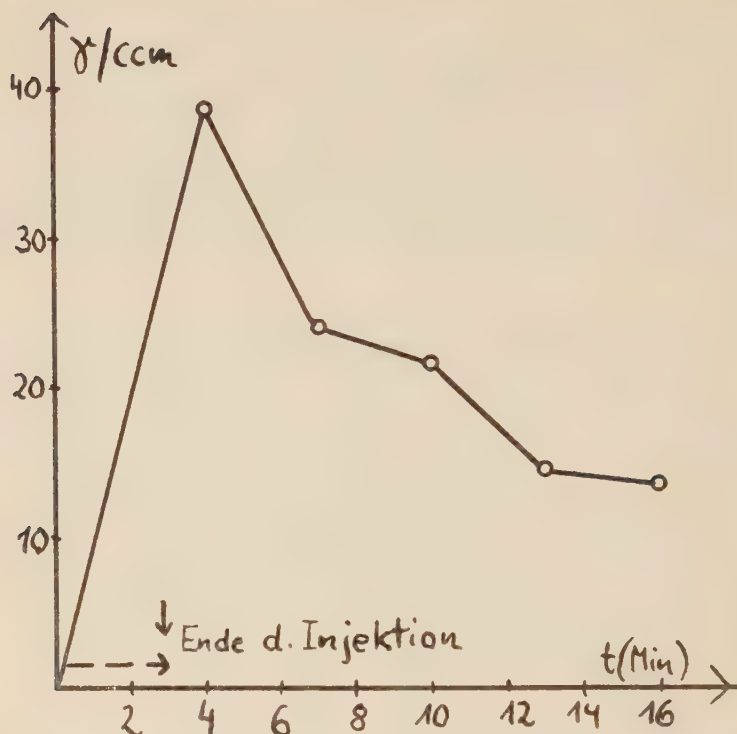


Abb. 8: Um die Abbaugeschwindigkeit von Evipan-Na im gesunden erwachsenen Menschen zu ermitteln, wurde innerhalb von kurzen Zeitabständen nach Injektion von Evipan-Na (850 mg) Blut entnommen und auf seinen Gehalt an Barbituraten untersucht. Wir fanden einen steilen Anstieg der Evipan-Na-Konzentration im Blut schon 4 Min nach Injektionsbeginn. 16 Min nach Beginn der Einspritzung ist die Evipan-Na-Konzentration im Blut auf etwa $1/3$ des Anfangswertes abgesunken.

Tabelle 7:

Zeit nach Inj. -Beg.	$\mathcal{K}$ /ccm	Ext.
vor Inj.	0	0,036
4 Min	38,5	0,126
7 Min	24,0	0,093
10 Min	21,5	0,087
13 Min	14,5	0,072
16 Min	13,5	0,064

Es ist anzunehmen, dass der Gipfel der Kurve in Abb. 8 noch höher liegt. Zur Einspritzung von 850 mg Evipan-Na wurden 3 Minuten benötigt, so dass die erste Blutentnahme erst 4 Minuten nach Injektionsbeginn erfolgte. Während dieser vier Minuten müsste aber auch schon ein Teil des Evipan-Na abgebaut worden sein, und sich unserer Messung entzogen haben. Es sei deshalb erlaubt, einen hypothetischen Anfang derselben Kurve zu zeichnen, um sich die Anflutung und Abebbung der Evipankonzentrationen im Blut vor Augen zu führen.

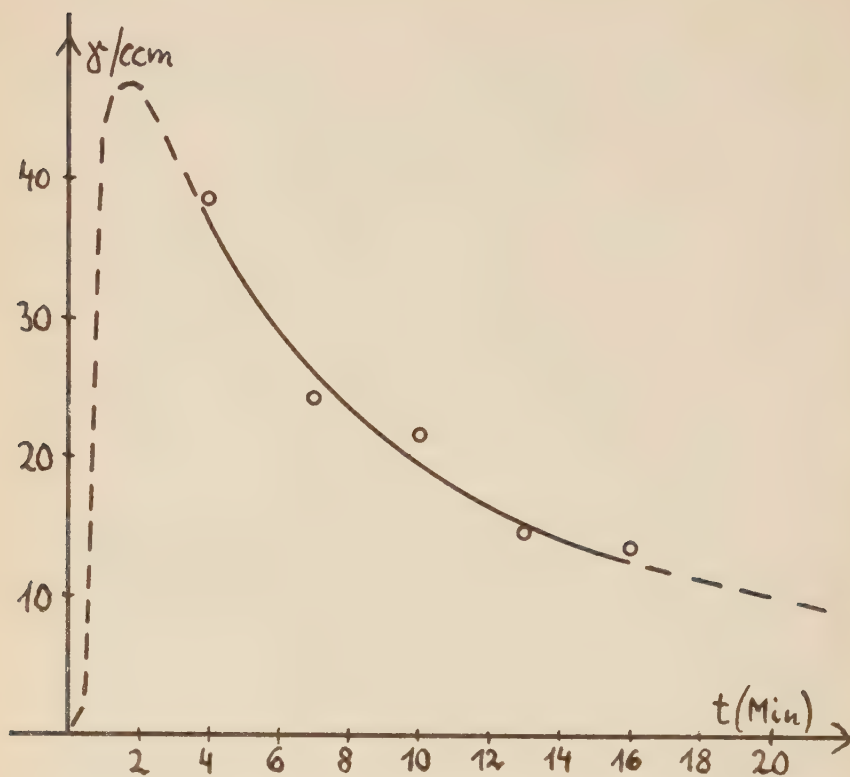


Abb. 9: Es ist hier ein hypothetischer Anfang (gestrichelt) der Kurve aus Abb. 8 gezeichnet, um sich Anflutung und Ababbung der Evipan-Na-Konzentration im Blut während einer Narkose vor Augen zu führen.

ERKLÄRUNG DER STREUUNGSBREITE IN DEN VERSUCHSERGEBNISSEN.

Es lässt sich aus den oben angeführten Versuchen, die Abbaugeschwindigkeit von Evipan-Na im gesunden erwachsenen Menschen zu ermitteln, folgendes erkennen:

Nach Injektion einer definierten Menge Evipan-Na (850 mg) bei verschiedenen Patienten wird es eine grosse Anzahl verschiedener Kurven geben. Die Anflutung und Abebbung der Evipan-Na-Konzentration im Blut hängt mit einer Reihe von Faktoren zusammen, deren wichtigste sind:

- 1.) Injektionszeit
- 2.) Leberfunktion des Patienten
- 3.) Körpergewicht und Ernährungszustand des Patienten
- 4.) Alter des Patienten.

Ad 1: Es wäre für ein exaktes Gelingen aller Versuche wichtig, gleiche Injektionszeiten in allen Fällen zu fordern. Da aber von der Anaesthesiologie für Evipan-Na die Dosierung nach Wirkung gefordert wird, und auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden muss, erwachsen hieraus für das Experiment gewisse Schwierigkeiten.

Ad 2: Schon eingangs wurde erwähnt, dass der Abbau und die Entgiftung von Evipan-Na sich in der Leber vollziehen. Es ist deshalb bei einer Leberschädigung mit einem verzögerten Abbau zu rechnen: lebervergiftete Tiere erwachen viel langsamer aus der Narkose mit Evipan-Na als lebergesunde. Bereits 15 Min nach dem Erwachen aus einer tiefen Narkose mit Evipan-Na ist von gesunden Kaninchen alles Evipan-Na durch die Leber entgiftet und durch die Niere eliminiert, so dass man eine neue Narkose mit Evipan-Na setzen kann, die denselben Verlauf zeigt und nicht die Gefahr der Kumulation in sich birgt, (WEESE²³). - Die Fälle, in denen wir bei unseren Untersuchungen im kindlichen Blut mehr Evipan-Na gefunden haben, als bei der Mutter, erklären wir damit, dass die kindliche Leber noch nicht im Stande ist, das Evipan-Na ebenso schnell abzubauen, wie die Leber der Mutter.

MARTLAND¹⁵ gibt in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass die Organfunktionen von Leber und Milz und besonders der Niere, die die entscheidende Rolle im Abbau des Evipan-Na und bei seiner Ausscheidung spielen, beim Fötus noch hochgradig vermindert sind.

Ad 3 u. 4: Es ist einleuchtend, dass das Körpergewicht mit der Wirkung des

Evipan-Na und mit den im Blut gefundenen Werten in Zusammenhang steht. Ist es doch eine bekannte Regel, alten und kachektischen sowie ausgebluteten Patienten nur einen kleinen Teil der sonst üblichen Dosis zu geben. Andererseits wird bei starken und fettleibigen Menschen beobachtet, dass noch mit 1 gr Evipan-Na keine tiefe Narkose zu erreichen ist.

Nachdem von GOLDSCHMID⁷ an Ratten beobachtet worden war, dass es zu Barbituratanreicherungen in verschiedenen Organen, z.B. Leber, Gehirn kommt, scheint die Feststellung WEESES²³ nicht ganz richtig, dass "Evipan-Na sich fast gleichmässig über Blut, Leber und Muskulatur und die anderen Organe und Gewebe verteilt und erst bei annähernd tödlichen Dosen das lipoïdreiche Zentralnervensystem vorübergehend merklich mehr Evipan-Na enthält als das Blut." Wir müssen vielmehr annehmen, dass Barbiturate eine Affinität zu Fettgewebe zeigen und sich dort für gewisse Zeit ablagern und sich uns so der Blutmessung entziehen.

Ferner ist zu beachten, dass die Evipan-Na Konzentrationen im Blut im Verhältnis zur kreisenden Blutmenge stehen. Die Blutmenge steht aber wieder in gewissen Beziehungen zum Körpergewicht.

Diese eben besprochenen Punkte lassen sich auf unsere Versuche in der Geburtshilfe, peristongelöstes Evipan-Na im Blut nachzuweisen, anwenden und sollen die grosse Streuung in den gefundenen Tabellen-Werten erklären. Wir stellten auch teilweise sehr grosse Unterschiede zwischen mütterlichem und kindlichem Blut fest. Dazu ist zu bemerken, dass in diesem Falle noch ein fünfter Faktor hinzukommt, der eventuell bei den vergleichenden Versuchen an erste Stelle rückt, nämlich die Moleküldurchlässigkeit der Plazenta.

Bis in die letzten Einzelheiten sind wohl die Austauschvorgänge zwischen Mutter und Kind noch nicht geklärt. Es stehen sich in diesem Punkt zwei Theorien gegenüber: eine chemisch-physikalische, die den Übertritt von Stoffen durch das Chorionepithel als Diffusion und Osmose erklärt, und eine vitalistische, die den Zottenepithelien eine besondere physikalisch-chemisch nicht erklärbare Leistung zuerkennt. Gewiss spielen Diffusionsvorgänge eine ganz wesentliche Rolle beim Übergang von Sauerstoff und Kohlensäure, von Zucker, Aminosäuren und Mineralsalzen. Eine Theorie, die der Plazenta die Fähigkeit zuschreibt, nur nach der Molekülgrösse auszusieben, scheint aber, wie schon oben erwähnt, nicht richtig. ANSELMINO fand das Zottenepithel schon undurchlässig für Rohrzucker, der ein Molekulargewicht von 342 hat und glaubte, die Permeabilitätsgrenze für in Wasser gelöste Stoffe

bei einem Molekulgewicht zwischen 342 und 180 annehmen zu können, es ist aber beobachtet worden, dass Stoffe mit weit grösseren Molekülen in den Foetus übertreten, z.B. Tyroxin (Mol. Gew. 770) und Vasopressin (Mol. Gew. 600) oder auch Viren, die in bestimmten Reifestadien der Plazenta das Chorionepithel durchwandern können (BICKENBACH ²).

Ferner gibt es zu denken, dass beim Salztransport auch elektrische Ladungsverhältnisse an der Plazentarmembran eine ausschlaggebende Rolle zu spielen scheinen, sowie der Umstand, dass die Plazenta für Kalzium nur semipermeabel gefunden wurde (HOSKINS u. SNYDER, SATO).

Auf Grund dieser Forschungsergebnisse ist deshalb anzunehmen, dass die Durchlässigkeit der Plazenta für Evipan-Na bei verschiedenen Frauen und in verschiedenen Reifestadien in der gleichen Zeiteinheit recht verschieden sein könnte.

GEFAHREN DER BARBITURSÄURENARKOSE UNTER DER GEBURT UND IHRE VERMEIDUNG.

Es wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass die bisher vertretene Ansicht, Evipan-Na passierte in Peristionlösung nicht die Plazenta, nicht zutrifft.

Im ersten Teil dieser Arbeit ist auf die Gefahren des Evipan-Na in der Geburtshilfe hingewiesen worden, trotzdem kann man sagen, dass das Evipan, das von der Mutter auf das Kind übergeht, in kleinen Mengen nichts schaden kann, soweit es sich um reife, gesunde Kinder handelt. Das Evipan-Na ist in der Anwendung bei Spontangeburt erst in grösseren Dosen für das Kind als gefährlich anzusehen. Es ist richtig, dass schon nach ganz kurzen Zeitintervallen zwischen Injektion von Evipan-Na in den mütterlichen Kreislauf und Abnabelung die Kinder unter Evipantwirkung stehen. Sie sind schläfriger als Kinder, die ganz ohne irgendwelche Analgetica und Narkotica zur Welt kommen, wie wir bei Kaiserschnittoperationen mit Spinalanaesthesie beobachten können. HASELHORST und STROMBERGER stellten fest (BICKENBACH ²), dass die Sauerstoffsättigung des Nabelvenenblutes des Foetus am Ende der Schwangerschaft 2,5 - 14,9 Vol % (33- 63%) beträgt. Beim erwachsenen Menschen ist sie 20 Vol % (95 - 98%). Unter der Geburt lässt sie einen auffallenden Anstieg erkennen, so dass unmittelbar nach der Geburt, noch vor dem ersten Atemzug, im Nabelvenenblut im Mittel

10,14 - Vol % gemessen werden konnten, gegenüber nur 3,97 Vol % nach Spinalanaesthesie (wehenloser Uterus) bei Sektio. Wir erkennen in diesem physiologischen Anstieg des O_2 -Gehaltes des Nabelschnurblutes eine Sicherung gegen Störungen der O_2 -Zufuhr während der Geburt, ebenso wie die erhöhte Erythrozytenzahl (6 - 8,5 Mill) und der vermehrte Hämoglobinwert (110 - 140% Sahli) einen Anpassungsvorgang darstellt. - Man sieht hieraus, wie wichtig es ist, dass die Sauerstoffsättigung im mütterlichen Blut bis zur Abnabelung möglichst hoch ist. Deshalb lassen gewisse Kliniken in den letzten Wehen vor der Geburt in der Evipan-Na-Durchtrittsnarkose von der Mutter reinen Sauerstoff atmen.

Genaue Messungen des Atemvolumens von Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt, die an der I. Universitäts-Frauenklinik in München von KLINGL¹⁰ durchgeführt wurden, zeigten uns, dass sowohl nach Anwendung von Evipan-Na als Durchtrittsnarkose, als auch nach Dolantin oder Cliradon-gaben unter der Geburt das Minuten-Volumen des Neugeborenen in den ersten 20 Minuten nach der Geburt leicht verringert ist.

In diesem Zusammenhang sei nochmals der Amerikaner MARTLAND¹⁵ angeführt, der hierzu schreibt: "Eine überraschend grosse Zahl von Geburtshelfern beschränkt sich nicht auf die Anwendung von Barbituraten allein, sondern kombiniert sie mit Morphin, Skopolamin, Paraldehyd und flüchtigen Anaesthetica, von denen alle die Plazentaschranke durchbrechen. Barbiturate werden in grosser Menge in der Geburtshilfe verwandt, um die Mutter in einen Dämmer Schlaf zu versetzen, so dass sie die Wehen nur noch im Unterbewusstsein miterlebt und fähig ist, mitzupressen. Um solch einen Zustand von Analgesie zu erreichen, muss man so hoch dosieren, dass bei 1/3 der Neugeborenen das Atemzentrum beeinträchtigt ist und die Atmung nicht gleich nach der Geburt einsetzt!"

Obwohl auch bei uns in Europa schon in den ersten Jahren nach Einführung von Evipan-Na geschrieben wurde, es eigne sich gut für Langnarkosen in der Geburtshilfe, - FOEDERL (Wien) gab 15 - 20 Min vor der zu erwartenden Geburt 3 - 5 ccm Evipan-Na i. v. oder 2 ccm rasch i. v., den Rest 8 ccm schon in der Mitte der Eröffnungsperiode intramuskulär, - sind diese Meldungen nach dem Kriege aus der Literatur wieder verschwunden und man spricht heute nur noch davon, dass Evipan-Na in der Geburtshilfe für den Durchtrittsschlaf vertretbar ist. Gegenüber Chloräthyl gibt man dem Evipan-Na deshalb den Vorzug, weil es von der Mutter als viel angenehmer empfunden wird und durchwegs besser vertragen wird. Das unangenehme Erstickungsgefühl

beim Einschlafen und der oft lange anhaltende Brechreiz nach Anwendung von Chloräthyl werden so umgangen und man nimmt lieber einen hohen Prozentsatz an Episiotomien in Kauf (PFAU und BACH¹³). Kontraindiziert ist das Evipan-Na bei Frühgeburten und übertragenen Kindern, sowie bei Anaemien oder Leberschäden der Mutter, nicht aber bei Beckenendlagen und Zwillingsgeburten (DÖHMANN⁴).

Es ist sogar davon gesprochen worden, dass es für das Neugeborene vorteilhaft ist, wenn durch einen leichten Barbitursäureeffekt der erste Atemzug post partum etwas verzögert einsetzt. Es sei dann Gelegenheit gegeben, Mund und Racheninhalt vorher abzusaugen und eine Aspiration zu verhindern (RUPPERT¹⁸). Ebenso wie durch die Erfahrungen der letzten Jahre in Anwendungstechnik und Indikationsstellung bei Evipan-Na Narkosen die Zahl der Narkosezwischenfälle ganz erheblich gesenkt werden konnte, kann man auch durch eine gewissenhafte Auswahl der Kreissenden und durch eine bessere Anwendungstechnik (nicht zu frühe Injektion) die Zahl der asphyktisch geborenen Kinder wesentlich herabsetzen. Trotzdem fehlt immer noch das ideale Narkotikum das bei einfacher Anwendung unter der Geburt eine Narkose der Mutter ohne Narkose des Kindes ermöglicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Untersuchungen gemacht, für Durchtrittsnarkosen Evipan-Na in Periston 3,5% und Kollidon 25% zu lösen und nach der Injektion mütterliches und kindliches Blut entnommen und auf seinen Evipan-Gehalt untersucht. Als Vergleich wurden dieselben Untersuchungen nach Injektion von wassergelöstem Evipan-Na angestellt. Um sich ein Bild über den Abbau von Evipan-Na im Körper machen zu können, wurde bei gesunden erwachsenen Menschen in regelmässigen Zeitabständen nach Einspritzung von Evipan-Na venöses Blut entnommen und auf seinen Evipangehalt untersucht.

Zur Auswertung der gefundenen Extinktionszahlen wurde eine Eichkurve für ein Beckman-Spektralphotometer angefertigt.

Die Ergebnisse zeigen uns, dass in allen Fällen der 3 Versuchsgruppen (periston- kollidon- und wassergelöstes Evipan-Na) schon nach ca. 3 Min Evipan-Na im Nabelschnurblut gefunden wurde. Es scheint deshalb erwiesen, dass eine Anlagerung des Evipan-Na an das Kollidonmeolekül und damit eine Zurückhaltung des Evipan-Na im mütterlichen Blut nicht stattfindet. Ein we-

sentlicher Unterschied zwischen den Versuchsergebnissen der 3 Gruppen besteht nicht. Die Evipandurchgängigkeit durch die Plazenta betrug bei allen 3 Gruppen zwischen 74 und 80,1% bezogen auf die Evipan-Na Konzentration im mütterlichen Blut.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Berghöfer F.: "Zur Erythroblastoseprophylaxe"
"Die Medizinische" Nr. 7, 230, 1954
- 2.) Bickenbach W.: In Seitz-Amreich, "Handbuch d. Biologie
und Pathologie d. Weibes" - 2. Aufl. 1952
und in Martius: "Lehrbuch der Geburtshilfe"
3. Aufl. 1956
- 3.) Dieckhoff J.: "Periston N in der Kinderheilkunde"
Therapeutische Berichte 28/410, 1956
- 4.) Döhmman H.J.: "Evipan-Orasthinschlaf bei Mehrlingsgeburten"
Geb.Fra. 16 (1956) 12/1098
- 5.) Eichholtz F.: "Lehrbuch der Pharmakologie" - 7. Aufl.
S. 198
- 6.) Fresen O. u. Weese H.: "Das gewebliche Bild nach Infusion verschie-
dener Kollidonfraktionen beim Tier"
Zieglers Beitrag z. path. Anat. u. allg.
Path. 112, 44, 1952
- 7.) Goldschmid S.: "Spektrophotometrische Bestimmung von
Barbituraten im Blut" - Hoppe Seylers
Physiol. Chem. 292, S. 125 ff.
- 8.) Hecht G. u. Weese H.: "Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz"
Münchner Med. Wschr. 85, 11, 1943
- 9.) Holtermann C.: "Über klinische Evipan-Na Anwendung zur
Schmerzlinderung bei Spontangeburt"
Ztbl. f. Gyn. 1933 S. 859
- 10.) Klingl L.: "Die Messung d. Atemvolumens von Neugeb.
nach Geburtsanästhesie" - Inaugural Dissertation
1958, noch nicht veröffentl.
- 11.) Martius G. und
Prediger F.: "Die zusätzliche Behandlung der fetalen
Erythroblastose mit Periston N"
Dtsch. med. Wschr. 80, 1134/1955.

- 12.) Müller W.: "Speicherungen nach hohen Peristondosen"
Votr. geh. auf d. Pathologentreffen in
Düsseldorf 1947
- 13.) Pfau P. und Bach H.G.: "Die Durchtrittsnarkose mit Evipan-Orasthin"
Geb. Fra. 1957 Juni
- 14.) Poullain P. und Piette H.: Bull. Sté. Chim + Biol. 1948, 30, 7
- 15.) Martland H.: "Plazental barrier in CO, Barbiturate and
Radium poisoning" - The American J. of
Surgery 80, 270, 1950
- 16.) Roemer H.: "Erfahrungen mit dem Evipandurchtrittsschlaf
bei Spontangeburt." - Schmerz, Narkose,
Anaesthesie 11. Jahrg. S. 37, 1938
- 17.) Rost H. und Sievert C.: "Die Wirkung der Plazentaschranke bei Peri-
stoninfusionen" - Ztbl. Gyn. 1955, 11/415
- 18.) Ruppert H.: Anaesthesist 6, 1, 22/1957
- 19.) Schoen H.: "Organveränderungen beim Säugling nach
Zufuhr von Periston" - Klin. Wschr. Juli
1949 S. 463
- 20.) Schubert R.: "Die Anwendung von Periston N zur Serum-
Zellwäsche und ihre klin. Bedeutung"
Dtsch. med. Wschr. 76, 1487/1951
- 21.) Steingiesser H.: Ztbl. f. Gyn. S. 1167/61 1937
"Über kombinierten Evipan-Orasthin-Däm-
merschlaf in der Austreibungsperiode"
- 22.) Thuiaire J.: "Essai de narcose de la mère sans narcose du
foetus par thiobarbiturique en solution-retard"
Thèse Méd. Paris, 1949
- 23.) Weese H.: in "Bayerbroschüre Evipan-Na" V. Aufl.
- 24.) Weese H.: "Indifferente Kolloide in Chirurgie und Inne-
rer Medizin" - Dtsch. med. Wschr. S. 757
Juni 1951

Herrn Professor Dr. G. DÖRING bin ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung meiner Arbeit mit Rat und Tat von ganzem Herzen dankbar.

Ebenso möchte ich Frau Dr. KORNHAS, Fachärztin für Anästhesie an der I. Universitäts-Frauenklinik für ihre freundliche Mithilfe herzlich danken.

Auch der Firma Bayer Leverkusen, insbesondere Herrn Dr. B. PLÖTZE gebührt mein aufrichtiger Dank für die Bereitstellung der in meiner Arbeit angewandten Medikamente und für die Beschaffung von Literatur.

LEBENS LAUF

Am 8. April 1935 wurde ich in München als Sohn des Bundesbahnberrats Dipl. Ing. Ernst-Werner Curtius und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Lingnau geboren. Ich besuchte die Volksschule in München-Freimann von 1941 - 1944, bis zum Kriegsende ging ich in Langenbach b. Freising in die Schule. 1945 trat ich in das Maximiliansgymnasium in München ein und legte dort 1953 die Reifeprüfung ab.

Ich begann mein Universitätsstudium 1953 in München und bestand 1956 im Frühjahr die ärztliche Vorprüfung. Die sechs klinischen Semester hörte ich in München und Bonn und arbeitete in dieser Zeit als Famulus im städtischen Krankenhaus München-Oberföhring und in der I. Universitäts-Frauenklinik. Hier begann ich im November 1957 mit meiner Doktorarbeit.

Im März 1959 meldete ich mich in München zum medizinischen Staatsexamen und schloss es im Juni ab.

Seit August 1959 arbeite ich im städtischen Krankenhaus München-Oberföhring auf der internen Abteilung.

Meine medizinische Doktorprüfung lege ich am 9.II.60 ab.

